

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.09.007

从阴阳学说角度看血管新生

苏晓艳¹, 高冬², 宋军^{1*}

(1. 中国中医科学院医学实验中心, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 福建中医药大学中西医结合学院)
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81072933, 81173431); 北京市自然科学基金资助项目 (7122120)

摘要 阴阳学说是中医学重要基本理论之一, 用于指导疾病的诊断、治疗和预防。血管新生是当前生物医学领域的研究热点, 与缺血性疾病和血管异常增生性疾病的治疗有着非常密切的关系。血管新生主要由促进血管生长和抑制血管生长两类功能相反的因子调控, 颇似阴阳学说中阴和阳之间的对立统一关系。从阴阳学说的角度, 探讨血管新生与人体生理病理之间的密切关系、血管新生在血管相关性疾病治疗中的应用、中医药在此类疾病临床治疗中的优势等方面的问题。

关键词 阴阳学说; 血管新生; 血管相关性疾病

阴阳学说源于中国古代的哲学思想, 用以概括事物相互对立统一两个方面之间的关系。中医学将阴阳学说用于说明人体的生理状态, 疾病的发生、发展、变化规律, 确定疾病状态的诊断、分类, 以及指导临床遣方用药和疾病康复、情志干预、起居调理、饮食宜忌等方面, 贯穿中医药实践的全过程, 正如《素问·阴阳应象大论》中所言: “阴阳者, 天地之道也, 万物之纲纪, 变化之父母, 生杀之本始, 神明之府也, 治病必求于本”。

机体血管系统的生长主要包括两个过程^[1]: ①血管发生 (Vasculogenesis), 主要指胚胎期由内皮祖细胞 (EPCs) 形成新血管的过程; ②血管生成 (Angiogenesis), 即组织中成熟的血管内皮细胞增殖、游走, 形成小的血管的过程。血管新生同时受到促进血管新生和抑制血管新生两类作用相反的因子调控, 而保持着相对动态平衡状态。人体血管新生现象及两类因子间的关系恰如阴阳学说中阴阳两方面之间的关系。目前血管新生已经成为生物医学领域研究的热点, 相关领域涉及缺血性疾病和血管异常增生性疾病。比利时学者 Peter Carmeliet^[2] 2005 年在 Nature 上发表文章预测, “血管新生的研究有可能在今后的几十年里改变医学的面貌, 全球超过 5 亿的人口将受益于促血管新生或抑血管新生的治疗”。本文从阴阳学说的角度出发, 探讨与血管

新生相关的两类因子的关系及人体血管新生现象。

1 血管新生之阴平阳秘

《黄帝内经》将人体的健康状态高度概括为“阴平阳秘”, 阴平阳秘简单地说就是阴阳平衡、阴阳协调的状态。对立统一是阴阳之间的根本关系, 阴阳之间相互影响, 消长转化, 才能达到并且保持动态的协调平衡状态, 共同维持人体正常的生命活动。机体内血管 (亦即中医所谓的血脉) 及其中流淌的血液是维持人体生命活动的重要物质基础。只有血脉的状态及功能正常, 才能将机体活动所需的各种营养物质运送到各个脏器、组织, 并且将代谢产物带出, 以便排出体外。如此, 既可以满足机体的正常血供, 又可以保证血管的生长、修复维持在生理范围内, 避免呈现异常增长的“失控状态”。

目前已发现, 体内调控血管生长的生物活性物质大体可以分为两类, 一是促进血管生长类的物质, 二是抑制血管生长类的物质。促血管新生因子主要有血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGFs)、血小板源性内皮细胞生长因子 (PD-ECGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管形成素 (angiogenin)、肿瘤坏死因子 (TNF- α) 等^[3]。抑血管新生因子主要有血管新生抑制素 (Angiostatin)、内皮抑素 (Endostatin)、重组内皮抑素、血小板反应蛋白 (TPS-1)^[4]。以 VEGF 为代表的促血管新生因子和

* 通讯作者: junsong86@sohu.com, (010)64014411 转 3325

以血管新生抑制素为代表的抑血管新生因子对人体血管生长和修复的调节使得机体血管处于一种无过亦无不及的生理状态,既能满足机体对血液的需求,又不会导致血管的异常增生,从而使人体血脉和血液供应处于一种阴平阳秘的状态,维持着人体的身体健康,达到“精神乃治”。

2 血管新生之阴阳失衡

由于调节血管生长的生物活性物质作用的失衡,或其他各种原因导致血管狭窄、闭塞,引起缺血性疾病的发生;或在多种因素的综合作用下,导致血管生长失控,出现异常增生。这两种情况均会使机体内血管新生的动态平衡被打破,阴平阳秘的状态遭到破坏,出现阴阳失衡,血管相关性疾病就会发生。相关疾病主要包括缺血性疾病和血管异常增生性疾病两大类。

2.1 缺血性疾病的发生

当各种原因影响人体自身调节,体内或局部抑制血管新生因子增多或促血管新生因子不足时,亦或其他原因导致血管狭窄或闭塞,机体或某一部位就会出现因缺血和/或缺氧引起的一系列改变,如脑梗死、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死等。表现为本该形成新血管的时间段、形成新血管的部位却没有形成新的血管,致使机体缺血部位没有得到及时、足够的血液供应,或者虽然有新血管网形成,但是新形成的血管网对血流量的调节无法满足局部组织对血液供应的需求,尤其是在应激状态或血液需求量增加时,缺血性疾病就会应时发生。

2.2 血管异常增生性疾病的发生

当促血管新生因子增多或抑血管新生因子不足时,机体或机体某一部位则表现为本不该形成新血管的时间段,或者不该形成新血管的部位却形成了新的血管,从而使得正常的组织部位有了过量的血液供应,使得机体局部组织异常增生,引发或加重相关的疾病如肿瘤等。

3 调节血管新生阴阳失衡

中医临床治疗的精髓在于调整阴阳,补其不足,损其有余,即利用中药药性的偏颇以补充、纠正机体阴阳的不足或减损阴阳的过亢,以纠正人体阴阳偏盛偏衰,使之恢复平衡、协调的状态,最终使人体的阴阳在新的水平上重建平衡。正如《素问·至真要大论》中所言:“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,这是调整、治疗阴阳失调的总

纲,体现了“治病必求于本”的中医临床治疗基本原则。

3.1 血管新生用于治疗缺血性疾病

Krupinski 等^[5]运用免疫组织化学的方法,对 10 例存活 5~92 天的中老年脑梗死患者脑组织进行研究。结果发现在患者梗死区和缺血半暗带,尤其在缺血半暗带中,微血管密度较正常脑组织中要高,且脑组织中的血管密度增高与脑梗死患者的预后密切相关。由此可见,缺血、缺氧本身就会上调局部促血管新生因子的水平,从而促进局部微血管的新生,进而起到调节病变部位血供的作用。

人为地补充增加局部促血管新生因子,以增高病变局部微血管密度,改变病变部位缺血、缺氧的状态,这也就是所谓的“治疗性血管新生”。该治疗方法在冠心病等缺血性疾病的治疗中日益受到重视^[6],并被形象地称为“药物搭桥”。美国 Tufts 医学院心脏研究中心的一个研究小组将 VEGF 质粒直接注射到血栓闭塞性脉管炎病患者缺血肢体的肌肉内,5 例下肢溃疡患者中有 3 例完全愈合,另外 2 例尽管仍然有间歇跛行,但夜间疼痛缓解,缺血下肢血液灌注得到改善,造影显示缺血下肢均有侧支血管的形成^[7]。现代医学使用外源性输入生长因子、基因治疗、细胞移植等治疗缺血性疾病的思路与阴阳学说中“不足者与之”的“补不足”治疗方法有异曲同工之妙。

3.2 抑制血管新生用于治疗血管异常增生性疾病

肿瘤、糖尿病视网膜病变、退行性黄斑病变、类风湿性关节炎、血管瘤、牛皮癣及月经失调等难治性疾病都与血管异常增生也就是病理性血管新生有关。以肿瘤为例,当实体瘤超过 1mm^3 而瘤体内无新生血管时,供给其生长的营养仅依赖于周围组织的弥散作用,肿瘤生长极其缓慢或处于“休眠”状态,严重影响甚至限制了肿瘤细胞的生长。Greene^[8]通过实验研究发现,微小肿瘤植入没有血供的豚鼠眼球前房即使一年也不会长大,但是植入有血供的兔子肌肉内就会长大,证实肿瘤的生长依赖于血管或血管形成。

20 世纪 50 年代,沙利度胺(反应停)被用于治疗妊娠恶心、呕吐,因其疗效显著而迅速风靡于欧洲各国及加拿大。后来该药被发现能够导致婴儿海豹畸形,已经给许多家庭带来灾难性的伤害。沙利度胺之所以能造成如此严重的后果,主要责之于它能抑制血管生长。而随着抑制血管新生成为肿瘤治疗的重要手段之一,沙利度胺再次得到人们的重

视, 目前该药在临床被用于肝癌和多发性骨髓瘤的治疗上。有研究用沙利度胺联合介入疗法治疗中晚期肝癌, 结果显示联合治疗可以提高肝癌的介入治疗效果, 并能防止肝癌的复发和转移^[9]。同时用沙利度胺治疗难治性多发性骨髓瘤的临床研究^[10-11], 也显示出较好的临床疗效。

从现代医学的角度来看, 阻断血管新生可以通过以下几个途径: ①干扰血管生成因子的合成、释放及生物效应的产生; ②抑制蛋白降解酶的活性, 避免内皮细胞活化; ③阻止内皮细胞增殖; ④阻止内皮细胞迁移。安维汀 (Avastin)、雷珠单抗 (Lucentis)、内皮抑素等多种抗血管生成的药物已经被用于治疗癌症, 相关治疗与阴阳学说中“有余者损之”的原则如出一辙。

3.3 调节血管新生与阴阳转换

阴阳学说认为, 阴阳平衡绝非简单的一分为二、静止的平衡, 它是一种动态的平衡, 随人体动与静的变化, 生理功能状态的不同而实时变化。“损有余而补不足”也绝非简单的 $2-1=1$ 或 $1+1=2$ 的数学计算过程。现代医学的促血管新生治疗和抑制血管新生均存在着诸多瓶颈问题, 如局部给予促血管新生的生物因子治疗血管相关性疾病并不具有特异性, 会导致体循环低血压和蛋白尿^[12], 且存在着血管生成源性疾病的潜在危险, 可能引发肿瘤^[13]等; 治疗癌症也可能会导致缺血性疾病发生^[14]。另外还有基因转染率较低、持续时间短^[15]等其他问题存在。这些问题使得调节血管新生治疗, 尤其是促血管新生治疗, 无法在临床上得以推广、普及, 这就涉及阴阳学说中的阴阳转化问题。人体是一个高度智能的自适应系统, 在生理状态下, 可以对相关因素进行自我调节, 而使之保持动态平衡; 如何通过“损有余而补不足”使机体恢复自我调节、自适应能力, 使之恢复动态平衡, 而避免其向对立面转化, 才是治疗血管相关性疾病的根本所在。因此, 简单的损益对于如此复杂的问题是远远不够的。

4 中医药调节血管新生的阴阳平衡

近半个世纪以来的临床实践已经显示出中医药在缺血性疾病、肿瘤等血管相关性疾病的的良好疗效, 尤其是活血化淤类中药。近 10 余年来, 随着中医药干预血管新生研究的深入, 发现了大量可以影响血管新生的中药、方剂^[16-17], 该领域的作用机理也得到进一步揭示^[18]。如有研究^[19-20]发现,

麝香保心丸具有促进绒毛尿囊膜 (CAM) 血管生成的作用, 能够促进梗死边缘区血管新生, 改善心功能, 同时还可以抑制动脉粥样硬化斑块内的血管新生, 并不只是单纯地促进血管新生。关于血府逐瘀汤的研究^[21]也发现, 血府逐瘀汤具有显著促进 CAM 血管生成的作用, 并可通过促进一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达和活性, 提高胞内外气体分子的一氧化氮 (NO) 水平^[22], 反映了血府逐瘀汤具有适度促血管新生的作用。在血府逐瘀汤联合 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 治疗小鼠移植性肿瘤的研究^[23]中, 发现联合运用可以取得较好的效果, 不但能够降低 5-Fu 的毒副反应, 还能使抑瘤率明显提高。临床观察^[24]也证实, 血府逐瘀汤可以使化疗药更好地发挥杀瘤细胞的作用, 并能减轻化疗药的毒副反应, 使晚期食道癌患者的造血机能和免疫功能提高。还有研究^[25-26]发现, 血府逐瘀汤可以通过提高 T 淋巴细胞增殖能力, 增加荷瘤小鼠脾脏 $L_3T_4^+$ 细胞数量, 升高 $L_3T_4^+ / \text{Lyt}-2^+$ 细胞比值, 促进白细胞介素 2 (IL-2)、TNF- α 分泌, 逆转肿瘤抗原和环磷酸胺引起的免疫抑制而增强机体免疫功能, 对荷瘤小鼠的肿瘤生长具有抑制作用, 且能延长荷瘤小鼠的生存期。这在一定程度上说明, 血府逐瘀汤促进血管新生的同时并不会诱导肿瘤的发生。

综上, 根据目前的研究结果不难看出, 中医药治疗血管相关性疾病的方法并不完全等同于现代医学简单的增损影响血管新生的生物因子。多靶点、多角度、多层次是中医药的作用特点, 是在有机整体水平上的调整, 这在使血管新生恢复“阴平阳秘”上具有一定的优势。进一步揭示中医药适度调节血管新生的机制, 尤其是发现调控血管生长的关键环节, 可以更好地调动机体自身调节、适应能力, 使血管生长异常恢复动态平衡是今后研究的重点所在。

参考文献

- [1] Beck LJr, D'Amore PA. Vascular development: cellular and molecular regulation [J]. FASEB J, 1997, 11 (5): 365-373.
- [2] Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine [J]. Nature, 2005, 438 (7070): 932-936.
- [3] Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation [J]. Pharmacol Rev, 2000, 52 (2): 237-268.
- [4] Ribatti D. Endogenous inhibitors of angiogenesis: a histori-

- cal review [J]. Leuk Res, 2009, 33(5): 638-644.
- [5] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke [J]. Stroke, 1994, 25(9): 1794-1798.
- [6] 顾劲扬. 缺血性心血管疾病的血管新生疗法 [J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(5): 384-386.
- [7] Isner JM, Baumgartner I, Rauh G, et al. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) by intramuscular gene transfer of vascular endothelial growth factor: preliminary clinical results [J]. J Vasc Surg, 1998, 28(6): 964-973.
- [8] Greene HS. Heterologous transplantation of mammalian tumors [J]. J Exp Med, 1941, 73(4): 461-674.
- [9] 郭鹏, 陈卉, 卢红, 等. 沙利度胺联合介入疗法治疗中晚期肝癌的临床研究 [J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(3): 359.
- [10] 袁朝晖, 吴达军, 肖希斌, 等. 反应停治疗难治多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 实用临床医学, 2006, 7(5): 33-34.
- [11] 杨义明, 杜钢军, 宋华勇, 等. 沙利度胺治疗难治性多发性骨髓瘤的临床研究 [J]. 临床荟萃, 2005, 20(2): 97-98.
- [12] Lazarous DF, Unger EF, Epstein SE, et al. Basic fibroblast growth factor in patients with intermittent claudication: results of a phase I trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(4): 1239-1244.
- [13] Springer ML, Chen AS, Kraft PE, et al. VEGF gene delivery to muscle: potential role for vasculogenesis in adults [J]. Mol Cell, 1998, 2(5): 549-458.
- [14] Shah MA, Ilson D, Kelsen DP, et al. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2574-2576.
- [15] Khurana R, Simons M, Martin JF, et al. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal [J]. Circulation, 2005, 112(12): 1813-1824.
- [16] 常丽萍, 梁俊清, 韩建科, 等. 中医药和血管的再生 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(9): 1851-1853.
- [17] 林燕林, 雷燕. 具有血管新生作用的中药与血管新生 [J]. 天津中医药, 2005, 22(3): 260-262.
- [18] 闫奎坡. 中医药与血管生成研究进展 [J]. 光明中医, 2009, 24(12): 2410-2411.
- [19] 汪珊珊, 李勇, 范维琥, 等. 麝香保心丸对鸡胚绒毛尿囊膜及培养的血管内皮细胞的促血管生成作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(2): 128-131.
- [20] 沈伟, 范维琥, 施海明, 等. 麝香保心丸对动脉粥样硬化斑块和缺血心肌中血管新生影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1284-1287.
- [21] 施伟丽, 张静思, 胡雅琼, 等. 血府逐瘀汤防治血管相关性疾病临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 712-716.
- [22] 高冬, 陈文元, 吴立娅, 等. 血府逐瘀汤诱导内皮细胞血管新生中一氧化氮的作用 [J]. 中医杂志, 2011, 52(21): 1852-1855.
- [23] 翁德新. 血府逐瘀汤联合 5-氟尿嘧啶治疗小鼠移植性肿瘤的实验研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 16(3): 311-312, 356.
- [24] 全浙强. 血府逐瘀汤配合化疗治疗晚期食道癌 20 例 [J]. 河南中医药学刊, 1999, 14(4): 12.
- [25] 祁艳波, 吴嘉慧, 刘柏杨, 等. 血府逐瘀汤对荷瘤小鼠的抑瘤作用 [J]. 现代预防医学, 2005, 32(5): 446-448.
- [26] 韩彦龙, 宋洁, 徐晓焱. 血府逐瘀汤抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2007, 28(5): 14-15.

On Angiogenesis: From the Viewpoint of Yin-Yang Theory

SU Xiaoyan¹, GAO Dong², SONG Jun¹

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700; 2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Yin-yang theory is one of the important basic theories of Chinese medicine, guiding the diagnosis, treatment and prevention. Angiogenesis has a very close relationship with the treatment of ischemic disease and vascular dysplasia. Angiogenesis is mainly regulated by promoting-vascular growth factors and inhibiting-vascular growth factors, just like yin and yang in yin-yang theory. The relationship between angiogenesis and physiology and pathology, the application of angiogenesis in the treatment of vascular diseases and the advantages of Chinese medicine in clinical treatment of vascular diseases were discussed from yin-yang theory.

Keywords yin-yang theory; angiogenesis; vascular disease

(收稿日期: 2014-01-10; 修回日期: 2014-02-07)

编辑: 崔京艳